

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/744684

JPCT/PTO 29 JAN 2001

LAW OFFICES
SUGHRUE, MION, ZINN, MACPEAK & SEAS, PLLC

2100 PENNSYLVANIA AVENUE, N.W.

WASHINGTON, DC 20037-3213

TELEPHONE (202) 293-7060

FACSIMILE (202) 293-7860

www.sughrue.com

January 29, 2001

**BOX PCT**Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231PCT/JP99/04028
-filed July 27, 1999

Re: Application of Eiichi KITAZONO, Hiroyoshi MINEMATSU, Takeyuki KAWAGUCHI and Takanori MIYOSHI
ADHESIVE AGENT COMPOSITION, AND PERMEABLE ADHESIVE TAPE,
ADHESIVE DRUG COMPOSITION AND ADHESIVE TAPE PREPARATION
CONTAINING THE ADHESIVE AGENT COMPOSITION
Our Ref: Q62906

Dear Sir:

The following documents and fees are submitted herewith in connection with the above application for the purpose of entering the National stage under 35 U.S.C. § 371 and in accordance with Chapter II of the Patent Cooperation Treaty:

- ☒ an executed Declaration and Power of Attorney.
- ☒ an English translation of the International Application.
- ☒ International Preliminary Examination Report.
- ☒ an English translation of Article 34 amendments (annexes to the IPER).
- ☒ an executed Assignment and PTO 1595 form.
- ☒ International Search Report, PTO Form 1449 listing the ISR references, and a complete copy of each reference.

It is assumed that copies of the International Application, the International Search Report, the International Preliminary Examination Report, and any Articles 19 and 34 amendments as required by § 371(c) will be supplied directly by the International Bureau, but if further copies are needed, the undersigned can easily provide them upon request.

The Government filing fee is calculated as follows:

Total claims	51	-	20	=	31	x	\$18.00	=	\$558.00
Independent claims	1	-	3	=		x	\$80.00	=	\$80.00
Base Fee									\$860.00
Multiple Dependent Claim Fee									\$270.00
TOTAL FILING FEE									\$1688.00
Recordation of Assignment									\$40.00
TOTAL FEE									\$1728.00

Checks for the statutory filing fee of \$1688.00 and Assignment recordation fee of \$40.00 are attached. You are also directed and authorized to charge or credit any difference or overpayment to Deposit Account No. 19-4880. The Commissioner is hereby authorized to charge any fees under 37 C.F.R. §§ 1.16, 1.17 and 1.492 which may be required during the entire pendency of the application to Deposit Account No. 19-4880. A duplicate copy of this transmittal letter is attached.

Priority is claimed from July 29, 1998 and October 14, 1998 based on JP Application Nos. 10-214058 and 10-291971, respectively.

Respectfully submitted,

Waddell A. Biggart
Waddell A. Biggart
Registration No. 24,861
Bureau E. Kramer
Reg. No. 33,725

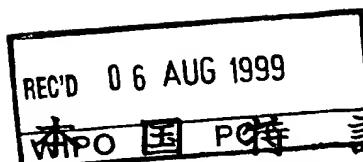
WAB/plr

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RECEIVED
JAN 30 2001
PCT INITIAL PROCESSING

M'H

4 日



PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JP99/04028 09/744684

27.07.99

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 7月29日

出願番号
Application Number:

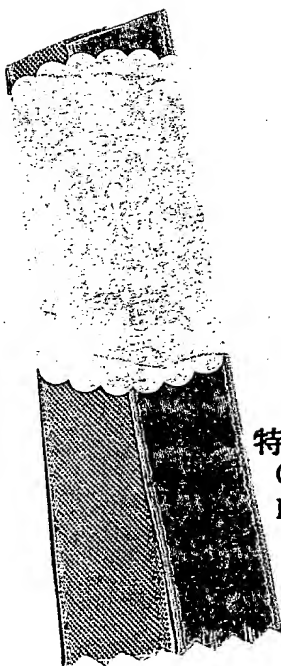
平成10年特許願第214058号

出願人
Applicant(s):

帝人株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**

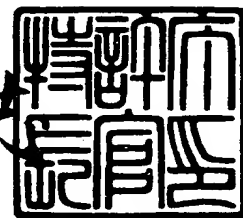
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



1999年 6月17日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

山田佐平



出証番号 出証特平11-3039797

【書類名】 特許願

【整理番号】 P31764

【提出日】 平成10年 7月29日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/70

【発明の名称】 高透湿性テープ製剤

【請求項の数】 8

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内

【氏名】 北園 英一

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内

【氏名】 峯松 宏昌

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内

【氏名】 川口 武行

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代表者】 安居 祥策

【代理人】

【識別番号】 100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701951

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 高透湿性テープ製剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 柔軟な支持体の片面に薬物を含有する粘着剤層を積層してなり、該粘着剤層が、アクリル系粘着剤、ソルビタンエステル、多価アルコール及び脂肪酸金属塩からなることを特徴とする高透湿性テープ製剤。

【請求項2】 該粘着剤層に、さらに脂肪酸エステルを加えることを特徴とする請求項1に記載の高透湿性テープ製剤。

【請求項3】 該支持体と該粘着剤層をあわせた製剤の透湿度が $300\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 以上である請求項1または2に記載の高透湿性テープ製剤。

【請求項4】 該ソルビタンエステルが、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンモノパルミテート及びポリオキシエチレンモノステアレートから選択される請求項1から3のいずれか一項に記載の高透湿性テープ製剤。

【請求項5】 該多価アルコールが、グリセリンまたは1,2,6-ヘキサントリオールである請求項1から4のいずれか一項に記載の高透湿性テープ製剤。

【請求項6】 該脂肪酸エステルが、イソプロピルミリステートまたはイソオクチルパルミテートである請求項1から5のいずれか一項に記載の高透湿性テープ製剤。

【請求項7】 前記薬物が、非ステロイド系消炎鎮痛剤またはホルモン剤である請求項1から6のいずれか一項に記載の高透湿性テープ製剤。

【請求項8】 該薬物が、ケトプロフェン、フェルビナック、エストラジオールまたはテストステロンである請求項1から7のいずれか一項に記載の高透湿性テープ製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、薬物の経皮投与に用いられるテープ製剤に関する。さらに詳細には

、高い透湿性と薬物の十分な経皮吸収性とを同時に満足し、しかも良好な凝集力および皮膚接着力を有するテープ製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、薬物を皮膚面を通して生体内に投与する貼付剤の開発が盛んに行われている。貼付剤は、長時間持続的に投与する必要のある薬物、経口投与では胃腸障害を引き起こす消炎鎮痛薬、あるいは肝臓の初回パスで殆ど分解されるような薬物の投与に大変優れているが、長時間貼付することにより皮膚のカブレやかゆみが発生するという問題がある。

【0003】

皮膚カブレを改善するためには、従来から粘着剤中の残存単量体や残存溶媒を極力少なくすることなどが検討されているが、根本的には貼付剤の透湿性（水分蒸散性）を高め、貼付部位の皮膚の蒸れを抑えることが望ましい。しかし、透湿性を高めて貼付剤の密封性を減少させると薬物の経皮吸収性が極端に減少するため、貼付剤の本来の目的が失われるため、やむなく水分不透過性の粘着剤を用いるか、あるいはアクリル系粘着剤のように透湿性を有する粘着剤の場合は、PETフィルムをはじめとする実質的に透湿性のない支持基材と組み合わせて用いているのが現状である。

【0004】

比較的皮膚カブレが少ない貼付剤として、いわゆるパップ剤がある。これは、ポリアクリル酸塩やポリビニルアルコールからなる透湿性の含水ゲル粘着層を不織布等の通気性、伸縮性の良好な支持体に積層したものである。含水ゲル粘着剤層に薬効成分としてインドメタシンやケトプロフェンを含有させたパップ剤は、消炎鎮痛パップ剤として現在広く使用されている。しかし、パップ剤は皮膚への接着力が弱いので貼付の為に補助手段を必要とすること、また温度によるゲルのベタツキなどの欠点から、最近では消炎鎮痛テープ剤が提案され（W093/04677号明細書，W096/08245号明細書）実用化されている。

【0005】

このようなテープ剤の粘着層には凝集力が高く、接着力もあるゴム系の粘着剤

【0010】

本発明者らは、このような目的を達成するために、アクリル系粘着剤をベースとして鋭意検討した結果、ソルビタンエステルと多価アルコールを併用することにより、透湿性を有した状態においても薬物の高経皮吸収が可能なことを見出した。しかし、油性のアクリル系粘着剤にソルビタンエステル、多価アルコールを含有させると粘着剤の凝集力が大きく低下するという問題があることが分り、本発明者らは更に鋭意検討した結果、さらに脂肪酸金属塩を配合することにより凝集力を大きく高めることが可能なことを見出し、本発明に到達したものである。

【0011】

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、柔軟な支持体の片面に薬物を含有する粘着剤層を積層してなり、該粘着剤層が、アクリル系粘着剤、ソルビタンエステル、多価アルコール及び脂肪酸金属塩からなることを特徴とする高透湿性テープ製剤を提供するものである。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明に使用されるソルビタンエステルとしては、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート及びポリオキシエチレンソルビタントリオレエートなどが挙げられる。これらの中でも、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート及びポリオキシエチレンソルビタンモノステアレートが、高透湿下において高い薬物透過性を示す経皮吸収製剤には好ましい。

【0013】

また、このようなソルビタンエステルの含有量は、粘着剤層中に0.5～20重量%、好ましくは1～10重量%である。1重量%より少ないと薬物の経皮吸収性を向上

が、なかでも脂肪酸エステルは効果が高く好ましい。

【0019】

本発明で使用される脂肪酸エステルとしては、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、イソオクチルパルミテート、オレイン酸エチル、及びセバシン酸ジエチルなどが挙げられる。これらの中でもイソプロピルミリステート、または、イソオクチルパルミテートが好ましい。このような脂肪酸エステル化合物は、粘着剤層中に1~30重量%、好ましくは5~20重量%含有させる。1重量%より少ないと薬物の経皮吸収性を向上させることが困難であり、30重量%以上では粘着剤層の自己凝集能力が劣るようになり、製剤の剥離後に粘着剤層が皮膚に残るため好ましくない。

【0020】

本発明で使用される薬物としては、非ステロイド系消炎鎮痛剤、抗高血圧剤、局所麻酔剤、抗生物質、カルシウム拮抗剤、強心剤、抗てんかん剤、降圧利尿剤、抗真菌剤、抗アレルギー・抗ヒスタミン剤、抗悪性腫瘍剤、抗精神病剤、抗めまい剤、睡眠調節剤、冠血管拡張剤、ホルモン剤、血圧降下剤、喘息・鼻炎治療剤、血糖降下剤及び抗潰瘍剤等が挙げられる。各薬物の代表例を以下に示す。これらの中でも、ケトプロフェン、フェルビナック、エストラジオールまたはテストステロンが好ましい。

【0021】

1)非ステロイド系消炎鎮痛剤の例として、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、インドメタシン、ジクロフェナック、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、メフェナム酸、フェニルブタゾン、アミノピリン、ピロキシカム、フェルビナック等が挙げられる。

【0022】

2)抗高血圧剤の例として、ピンドロール、アテノロール、プロパノロール、ナドロール、アジマリン、塩酸アルプレノロール、酒石酸メトプロロール、硫酸キニジン、マレイン酸チモール及びジソピラミドなど。

【0023】

3)局所麻酔剤の例として、テトラカイン、プロカイン、ベンゾカイン及びリドカ

インなど。

【0024】

4)抗生物質の例として、クロラムフェニコール及びテトラサイクリンなど。

【0025】

5)カルシウム拮抗剤の例として、ニフェジピン及びニカルジピンなど。

【0026】

6)強心剤の例として、塩酸ドパミン及びジキタリスなど。

【0027】

7)抗てんかん剤の例として、バルプロ酸ナトリウム及びフェニトインなど。

【0028】

8)降圧利尿剤の例として、デオフィリン及びハイドロサイアザイドなど。

【0029】

9)抗真菌剤の例として、グリセオフルビン及びアンテホテリシンBなど。

【0030】

10)抗アレルギー・ヒスタミン剤の例として、塩酸シクロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、メキタジン及びフェンベンザミンなど。

【0031】

11)抗悪性腫瘍剤の例として、5-フルオロウラシル、マイトマイシンCなどが挙げられる。

【0032】

12)抗精神病剤の例として、エチゾラム、塩酸マプロチリン、塩酸アミトリプチン、塩酸ミアンセリン及びジアゼパムなど。

【0033】

13)抗めまい剤の例として、スコポラミンなど。

【0034】

14)睡眠調節剤の例として、アモバルビタール及びフェノバルビタールなど。

【0035】

15)冠血管拡張剤の例として、ジピリダモール、ジルチアゼム、硝酸イソソルビド、ニフェジピン、ニトログリセリン及び四硝酸ペンタエリスリトールなど。

【0036】

16) ホルモン剤の例として、エストラジオール、エストロゲン、テストステロン、プロゲステロン及びプロスタグランジンなど。

【0037】

17) 血圧降下剤の例として、塩酸クロニジン、塩酸プラゾシン、塩酸グアンファシン、塩酸ブナゾシン、塩酸アロチノール、塩酸ブニトロロール、硫酸ペンブトロール、酢酸グアナベンズ及びマレイン酸エラナプリルなど。

【0038】

18) 喘息・鼻炎治療剤の例として、塩酸アゼラスチン、クロモグリク酸及びフマル酸ケトチフェンなど。

【0039】

19) 血糖降下剤の例として、グリクラジド及びグリベンクラミドなど。

【0040】

20) 抗潰瘍剤の例として、臭化グリコピロニウム、ファモチジン及びリンゴ酸クレボプリドなど。

【0041】

このような薬物は粘着剤層中に0.05~40重量%の範囲で含有させる。また、これらの薬物は治療の目的、作用などに応じて二種類以上併用することも出来る。

【0042】

本発明に使用されるアクリル系粘着剤としては、アクリル酸、メタクリル酸、メタクリル酸メチル、アクリル酸アルキルエステル、メタクリル酸アルキルエステル及びその他の共重合可能な単量体の単独重合体または共重合体が用いられる。このような共重合可能な単量体としては、ビニルアルコール、2-ヒドロキシ(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートのような水酸基含有単量体；(メタ)アクリル酸、イタコン酸、クロトン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、フマル酸のようなカルボキシル基含有単量体；スチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、スルホプロピルアクリレート、(メタ)アクリロイルオキシナフタテンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸、アクロイルオキシベンゼンスルホン酸のようなスルホキシル基含有単量体；ジメチルアミ

ノエチルアクリレート、ビニルピロリドンのようなアミノ基含有単量体；（メタ）アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、（メタ）アクリル酸ヒドロキシプロピルエステルのようなヒドロキシル基含有単量体；（メタ）アクリルアミド、ジメチル（メタ）アクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、テトラメチルブチルアクリルアミド、N-メチロール（メタ）アクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミドのようなアミド基含有アクリル系単量体；（メタ）アクリル酸アミノエチルエステル、（メタ）アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、（メタ）アクリル酸ジエチルアミノエチルエステル、（メタ）アクリル酸tert-ブチルエステルのようなアルキルアミノアルキル基含有アクリル系単量体；（メタ）アクリル酸メトキシエチルエステル、（メタ）アクリル酸エトキシエチルエステル、（メタ）アクリル酸ブトキシエチルエステル、（メタ）アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、（メタ）アクリル酸メトキシエチレングリコールエステル、（メタ）アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、（メタ）アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル、（メタ）アクリル酸メトキシポリプロピレングリコールエステルのようなアルコキシ基（又は即ちにエーテル結合）含有単量体；（メタ）アクリル酸グルコシルオキシエチル、（メタ）アクリル酸ガラクトシルオキシエチル、（メタ）アクリル酸マンノシルオキシエチル、（メタ）アクリル酸トレハロシルオキシエチルのような糖鎖含有単量体；N-（メタ）アクリロイルアミノ酸のようなビニル系単量体；アクリル酸のウレタン、尿素、イソシアネートエステルのようなアクリル系単量体；及び（メタ）アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ビニルクロライド、ビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピラジン、ビニルピペラジン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルチアゾール、ビニルモルホリン、スチレン、 α -メチルスチレン、ビス（N，N-ジメチルアミノエチル）マレエートなどのビニル系単量体が挙げられ、これらの単量体は粘着剤組成物中に2～60重量%、好ましくは5～50重量%の範囲で配合し、重合することが出来る。これらの範囲外では十分な粘着性や内部凝集性が得られない場合があるので、好ましくない。

【0043】

本発明において用いられる粘着剤は含有する薬物を出来る限り分解させないために、用いる薬物種によって種々選択される必要があるが、一般的に反応性が高いとされるカルボキシル基、アミノ基、酸アミド基などの反応性部位を有する単量体を用いるときはその配合量を減少させたり、該部位をマスキングすることによって反応性を低下させることが出来る。

【0044】

本発明のテープ剤の透湿度は、 $300\text{ g/m}^2/\text{日}$ 以上で、高い程好ましい。本発明において達成された好適例としては、 $300\text{ g/m}^2/\text{日} \sim 800\text{ g/m}^2/\text{日}$ を挙げることが出来る。

【0045】

支持基材としては、皮膚刺激を抑えるという点で通気性かつ柔軟性が高いものが好ましい。また、薬物吸着能のある基材は経皮吸収性を低下させるため、基材としては薬物移行性の無いものが望ましい。以上の点を考慮した結果、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエチレン、テフロン、塩ビ等からなる不織布、編物、織物、多孔質フィルムなどが基材として挙げられる。

【0046】

本発明のテープ製剤は、支持体と、薬物および添加剤を含有する粘着剤層から形成される。粘着剤層を形成する方法として、ホットメルト法、エマルジョン塗工法、溶剤塗工法などが使用される。その中においても特に溶剤塗工法が最適である。溶剤塗工法は、粘着剤と薬物及び添加剤を酢酸エチルなどの低沸点溶剤に溶解してドープを作成し、これを支持体表面または離型材上に塗布・乾燥するプロセスからなる。

【0047】

本発明の粘着剤を得るためのドープ作成溶媒としては、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、シクロヘキサン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。これらのなかでも、酢酸エチルは好ましく用いられる。更には、酢酸エチルとアルコールの混合溶媒が脂肪酸金属塩を添加した際のゲル化を防ぐ上でより好ましい。また、上記離型材としては表面にシリコーン、フッ素などの剥離剤をコーテ

ィングした金属箔、ポリエステル、ポリオレフィン、セルロースエステル、ポリアミド等のプラスチックフィルムが挙げられる。また、離型材は貼付剤の粘着剤表面を使用時まで保護するためにも使用される。該粘着剤層の厚みは特に制限されないが、5~1000 μm 、好ましくは10~500 μm とすることによって良好に貼付できる。

【0048】

【発明の効果】

本発明における最大の功績は、高透湿下においても薬物の経皮吸収が行われる粘着剤の開発にある。つまり、アクリル系粘着剤のみ、または粘着剤中に多価アルコール及び脂肪酸エステルを含有させるだけでは薬物の経皮吸収性及び粘着剤の凝集力は十分でなく、ソルビタンエステル、多価アルコール及び脂肪酸金属塩を含有させることで初めて満足な経皮吸収製剤が完成する。また、ソルビタンエステル/多価アルコール系に脂肪酸エステルを加えることでさらに薬物の経皮吸収性が高くなることも見出された。

【0049】

【実施例】

以下の実施例により、本発明の詳細を説明する。実施例中に挙げられる薬物の透過実験、凝集力確認試験透湿度測定については以下の方法を用いた。

【0050】

経皮吸収性試験

垂直型拡散セル上部に、皮膚外用剤組成物($0.4\text{cm}^2 \times 0.4\text{cm}^2$)を貼ったYMP (Yucatan Micro Pig:メス 20 kg)の背部皮膚を装着し、セル下部にリン酸緩衝溶液(pH7.4, エストラジオールの場合ドデシル硫酸ナトリウムを1%含有)を10 ml入れ、24時間(エストラジオールの場合、48時間)攪拌した。攪拌後、セル下部からリン酸緩衝溶液をサンプリングし、セル下部に移行した薬物の濃度を液体クロマトグラフィーにより定量した。

【0051】

凝集力確認試験

それぞれの組成の経皮吸収製剤を、ベークライト板に貼り剥離後糊残りが有る

か無いか確認を行った。

○・・・糊残り無し。

×・・・糊残り有り。

【0052】

透湿度測定

内径38mmのガラス秤量瓶に塩化カルシウムを26g入れ、透湿度 $11000\text{ g/m}^2/\text{日}$ のガーゼに密着させた粘着剤層あるいは支持体を秤量瓶上部に固定、密封した。これを温度 40°C 、相対湿度70%の恒温恒湿槽内に3時間放置し、質量増加量から1平方メートル面積当たり24時間当たりの透過水分量を計算し、粘着剤層あるいは支持体の透湿度とした。

【0053】

本実施例に使用したケトプロフェン、フェルビナックは、Sigma Chemical社、エストラジオール、テストステロンはTOKYO KASEI ORGANIC CHEMICAL社から入手した。グリセリン(GC)、1,2,6-ヘキサントリオール、イソプロピルミリステレート(IPM)、イソオクチルパルミテート(IOP)、ステアリン酸マグネシウム(StMg)、ソルビタンモノラウレート(SPAN20)、ソルビタンモノオレエート(SPAN80)、ソルビタントリオレエート(SPAN85)、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(TWEEN20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート(TWEEN40)、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート(TWEEN60)はすべてKanto Chemical社から購入した。

【0054】

透過実験に使用したブタ皮は、Charles River社から入手した。

【0055】

支持基材としては、ポリエチレンテレフタレートからなる透湿性のある織布を使用した。

【0056】

参考サンプルとして、モーラステープ(久光製薬)、セルタッチ(武田薬品工業)、を使用した。モーラステープは、薬物としてケトプロフェンを含有し、ゴム系粘着剤を使用した透湿性が無いテープ製剤である。また、セルタッチは薬物と

してフェルビナックを含有するパップ剤である。

【0057】

実施例1～6では、6種類の吸収促進剤の吸収促進効果さらには前記吸収促進剤を含有した粘着剤の凝集力及び透湿性について検討を行った。また、比較例1～6では吸収促進剤有・無の系で実施例1～6との比較検討を行った。比較例7では脂肪酸塩有・無の系で実施例1との比較実験を行った。さらに、参考例1として、透湿性の無いテープ製剤であるモーステープを使用して比較検討を行った。(以下、重量%をwt%と記す。)

【実施例1】

粘着剤は、メタクリル酸メチル7wt%, 2-エチルヘキシルアクリレート90wt%, アクリル酸3wt%の3成分を共重合して得たアクリル系粘着剤(酢酸エチルに溶解した21.6%ドープ)15.3 g(83wt%)に酢酸エチル・エタノール混合溶液45 ml(酢酸エチル:エタノール=2:1(v/v))を加え、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム(StMg)0.04g(1wt%)添加し、ホモジナイザーで攪拌したあと、シリコン処理したPETフィルム上に、乾燥後厚さ50ミクロンになるようにドクターナイフを用いて成形した。成形された粘着剤は60℃で30分間乾燥し、厚さ50ミクロンの粘着コーティングを生成した。生成した粘着剤は、通気性のあるポリエチレンテレフタレートからなる織布上に貼り、透過実験、凝集力確認試験及び透湿度測定に使用した。透過実験、凝集力確認試験及び透湿度測定は上記通りである。

【0058】

【実施例2】

ソルビタンモノラウレートに代わりソルビタンモノオレエートを使用した以外、実施例1と同様。

【0059】

【実施例3】

ソルビタンモノラウレートに代わりソルビタントリオレエートを使用した以外、実施例1と同様。

【0060】

〔実施例 4〕

ソルビタンモノラウレートに代わりポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートを使用した以外、実施例1と同様。

【0061】

〔実施例 5〕

ソルビタンモノラウレートに代わりポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテートを使用した以外、実施例1と同様。

【0062】

〔実施例 6〕

ソルビタンモノラウレートに代わりポリオキシエチレンソルビタンモノステアレートを使用した以外、実施例1と同様。

【0063】

〔比較例 1〕

アクリル系粘着剤17.2g(93wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0064】

〔比較例 2〕

アクリル系粘着剤15.8g(85.5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0065】

〔比較例 3〕

アクリル系粘着剤13.5g(73wt%)、イソプロピルミリステート0.8g(20wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0066】

〔比較例 4〕

アクリル系粘着剤12.1g(65.5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、イソプロピルミ

リストート0.8g(20wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0067】

〔比較例5〕

アクリル系粘着剤15.8g(83wt%)、ソルビタンモノラウレート0.4g(10wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0068】

〔比較例6〕

アクリル系粘着剤15.8g(83wt%)、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート0.4g(10wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0069】

〔比較例7〕

アクリル系粘着剤g(wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0070】

〔参考例1〕

参考例として、モーラステープを使用して透過実験を行った。

【0071】

実施例7~8では、ソルビタンモノラウレートの添加量とケトプロフェン透過量の相関性、前記吸収促進剤を含有した粘着剤の凝集力及び透湿性について検討を行った。

【0072】

〔実施例7〕

アクリル系粘着剤14.9g(80.5wt%)、ソルビタンモノラウレート0.2g(5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0073】

〔実施例 8〕

アクリル系粘着剤13.9g(75.5wt%)、ソルビタンモノラウレート0.4g(10wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0074】

実施例9では、グリセリンの添加量とケトプロフェン透過量の相関性（実施例1が比較例となる）、前記吸収促進剤を含有した粘着剤の凝集力及び透湿性について検討を行った。

【0075】

〔実施例 9〕

アクリル系粘着剤13.9g(75.5wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、グリセリン0.6g(15wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0076】

実施例10～11では、イソプロピルミリステートの添加量とケトプロフェン透過量の相関性、前記吸収促進剤を含有した粘着剤の凝集力及び透湿性について検討を行った。

【0077】

〔実施例 10〕

アクリル系粘着剤13.5g(73wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、イソプロピルミリステート0.4g(10wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0078】

〔実施例 11〕

アクリル系粘着剤11.7g(63wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、イソプロピルミリステート0.8g(20wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用し

た以外、実施例1と同様。

【0079】

〔比較例8〕

アクリル系粘着剤13.5g(80.3wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、イソプロピルミリステート0.4g(10wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0080】

実施例12~13では、グリセリンに代わり1,2,6-ヘキサントリオール、イソプロピルミリステートに代わりイソオクチルパルミテートを使用したときのケトプロフェン透過性、前記吸収促進剤を含有した粘着剤の凝集力及び透湿性について検討を行った。

【0081】

〔実施例12〕

アクリル系粘着剤15.3g(83wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、1,2,6-ヘキサントリオール0.3g(7.5wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0082】

〔実施例13〕

アクリル系粘着剤13.5g(73wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、イソオクチルパルミテート(IOP)0.4g(10wt%)、ケトプロフェン0.24g(6wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0083】

【表1】

ケトプロフェン透過実験

	添加剤	ケトプロフェン透 過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot$ 24hr)	凝集力	透湿度 ($\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$)
実施例 1	SPAN20 2.5wt% GC 7.5" StMg 1.0"	80	○	743
実施例 2	SPAN80 2.5wt% GC 7.5" StMg 1.0"	60	○	762
実施例 3	SPAN85 2.5wt% GC 7.5" StMg 1.0"	40	○	757
実施例 4	TWEEN20 2.5wt% GC 7.5" StMg 1.0"	53	○	498
実施例 5	TWEEN40 2.5wt% GC 7.5" StMg 1.0"	48	○	521
実施例 6	TWEEN60 2.5wt% GC 7.5" StMg 1.0"	42	○	512
比較例 1	StMg 1.0"	24	○	504
比較例 2	GC 7.5wt% StMg 1.0"	7	○	689
比較例 3	IPM 20 wt% StMg 1.0"	17	○	512
比較例 4	GC 7.5wt% IPM 7.5" StMg 1.0"	20	○	677
比較例 5	SPAN20 10wt% StMg 1.0"	60	×	457
比較例 6	TWEEN20 10wt% StMg 1.0"	35	×	500
比較例 7	SPAN20 2.5wt% GC 7.5"	82	×	722
参考例 1	モーステープ	40	○	0
実施例 7	SPAN20 5wt% GC 7.5" StMg 1.0"	132	○	738
実施例 8	SPAN20 10wt% GC 7.5" StMg 1.0"	160	○	744
実施例 9	SPAN20 2.5wt% GC 15 " StMg 1.0"	100	○	787

【0084】

【表2】

表1のつづき1

	添加剤	ケトプロフェン透 過量 (μ g/cm ² · 24hr)	凝集力	透湿度 (g/m ² /日)
実施例 10	SPAN20 2.5wt% GC 7.5 " IPM 10 " StMg 1.0 "	105	○	721
実施例 11	SPAN20 2.5wt% GC 7.5 " IPM 20 " StMg 1.0 "	121	○	761
比較例 8	SPAN20 2.5wt% IPM 10 " StMg 1.0 "	78	×	743
実施例 12	SPAN20 2.5wt% 1, 2, 6- ヘキサ ントリ 7.5 " オール StMg 1.0 "	70	○	744
実施例 13	SPAN20 2.5wt% GC 7.5 " IOP 10 " StMg 1.0 "	97	○	723

【0085】

ケトプロフェン以外の非ステロイド系消炎鎮痛剤として、フェルビナックを使用したときの透過性、前記薬物を含有した粘着剤の凝集力及び透湿性について検討を行った。

【0086】

【実施例14】

アクリル系粘着剤16.4g(88.5wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、フェルビナック0.04g(0.5wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0087】

【参考例2】

参考例として、セルタッチ(パップ剤)を使用して透過実験を行った。

【0088】

【表3】

フェルピナック透過実験

	添加剤	フェルピナック透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot 24\text{hr}$)	凝集力	透湿度 ($\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$)
実施例14	SPAN20 2.5wt% GC 7.5" StMg 1.0"	4.2	○	722
参考例2	セルタッチ	4.0	○	-

【0089】

女性ホルモン剤として、エストラジオールを使用したときの透過性、前記薬物
を含有した粘着剤の凝集力及び透湿度について検討を行った。

【0090】

【実施例15】

アクリル系粘着剤15.9g(85.8wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、
グリセリン0.3g(7.5wt%)、エストラジオール0.128g(3.2wt%)、ステアリン酸マグ
ネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0091】

【実施例16】

アクリル系粘着剤14.0g(75.8wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、
グリセリン0.3g(7.5wt%)、イソプロピルミリステート0.4g(10wt%)、エストラジ
オール0.128g(3.2wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤
を使用した以外、実施例1と同様。

【0092】

【比較例9】

アクリル系粘着剤17.7(95.8wt%)、エストラジオール0.128g(3.2wt%)、ステア
リン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様

【0093】

【表4】

エストラジオール透過実験

	添加剤	エストラジオール透過量 (ng/cm ² ・48hr)	凝集力	透湿度 (g/m ² /日)
実施例 15	SPAN20 2.5wt% GC 7.5" StMg 1.0"	20	○	724
実施例 16	SPAN20 2.5wt% GC 2.5" IPM 10" StMg 1.0"	15.7	○	716
比較例 9	StMg 1.0"	1.1	○	515

【0094】

男性ホルモン剤として、テストステロンを使用したときの透過性、前記薬物を含有した粘着剤の凝集力及び透湿性について検討を行った。

【0095】

【実施例 17】

アクリル系粘着剤15.9g(85.8wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、テストステロン0.128g(3.2wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0096】

【実施例 18】

アクリル系粘着剤14.0g(75.8wt%)、ソルビタンモノラウレート0.1g(2.5wt%)、グリセリン0.3g(7.5wt%)、イソプロピルミリスレート0.4g(10wt%)、テストステロン0.128g(3.2wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0097】

【比較例 10】

アクリル系粘着剤17.7(95.8wt%)、テストステロン0.128g(3.2wt%)、ステアリン酸マグネシウム0.04g(1wt%)からなる粘着剤を使用した以外、実施例1と同様。

【0098】

【表5】

テストステロン透過実験

	添加剤	テストステロン透過量 (μ g/cm ² · 48hr)	凝集力	透湿度 (g/m ² /日)
実施例 17	SPAN20 2.5wt%	5.1	○	752
	GC 7.5 "			
	StMg 1.0 "			
実施例 18	SPAN20 2.5wt%	6.2	○	734
	GC 7.5 "			
	IPM 10 "			
	StMg 1.0 "			
比較例 10	StMg 1.0 "	2.5	○	485

【0099】

以上より、本発明のテープ製剤は透湿性に優れかつ薬物の経皮吸収性も非常に高いことが明らかとなった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高透湿性、高経皮吸収性、高凝集力を示す粘着剤からなるテープ製剤を提供する。

【解決手段】 柔軟な支持体の片面に薬物を含有する粘着剤層を積層してなり、該粘着剤層が、アクリル系粘着剤、ソルビタンエステル、多価アルコール及び脂肪酸金属塩からなることを特徴とする高透湿性テープ製剤。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000003001
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代理人】

申請人
【識別番号】 100077263
【住所又は居所】 東京都千代田区内幸町2-1-1 飯野ビル 帝人
株式会社内
【氏名又は名称】 前田 純博

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003001]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
氏 名 帝人株式会社